

# Migren ile Gebelik Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi ve Serum Östrojen Seviyelerinin İncelenmesi

THE RELATIONSHIP BETWEEN MIGRAINE AND PREGNANCY  
INVESTIGATION OF THE SERUM ESTROGEN LEVELS

Yrd.Doç.Dr.Yahya KARAMAN\*, Prof.Dr.Ali SOYUER\*,  
Yrd Doç.Dr.Abdullah TALASLIOGLU\*, Doç.Dr.Fahrettin KELEŞTİMUR"

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, 'Nöroloji, \*\*İç Hastalıkları ABD, KAYSERİ

## ÖZET

*Erişkin popülasyonda migren tipi baş ağrıları kadınlarda erkeklerden daha fazla görülür. Migren ağrıları menarş, menstruasyon, gebelik, menapoz gibi dönemlerde hormonal değişikliklere sebep olan faktörlerle ilgilidir. Kadın seks hormonlarından özellikle östrojen ile migren arasında bir ilişki olmakla beraber spesifik mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Östrojen seviyelerinde artma ve azalmalar biyoşimik mediatörlerde değişimler yaparak migren patogenezinin sorumlu prostoglandinlere etkisinden dolayı migren tipi baş ağrılarıyla ilişkilidir.*

*Bu çalışmada migrenli gebe olan 14 hastanın gebeliklerinin ilk trimesterinde migren baş ağrılarından en fazla sorumlu tutulan serum östrojen seviyesini inceledik. Migrenli ve hamileliği olmayan aynı yaşlarda 15 sağlıklı, hamile olmayan 15 migrenli kontrol gruplarıyla karşılaştık. Hastaların serum estradiol ve foral estriol seviyeleri ortalamaları normal değerlerden ve her iki kontrol grubunun ortalamalarından fazla bulundu (Estradiol  $x \pm Sx = 45.2 \pm 3.8$  pg/ml, estriol  $x \pm Sx = 30.8 \pm 3.3$  ng/ml). Bu artmalar migrensiz kontrol gruba göre anlamlı bulundu ( $p < 0.01$ ). Hamile olmayan migrenli kontrol gruba göre estradiol seviyelerindeki artma önemli ( $p < 0.01$ ), estriol seviyelerindeki değişiklikler önemsiz ( $p > 0.01$ ) bulundu.*

*Hastaların %50'sinin gebelik süresinden daha önceki dönemlere göre ağrı ataklarında belirgin azalmalar olduğu gözlemlendi.*

*Kesin bir laboratuvar tanı yöntemi olmayan migren tipi baş ağrılarının büyük bir kısmını teşkil eden kadın hastalarda hormonal değişikliklerin ağrı patogenezinin sorumlu olması nedeniyle serum östrojen seviyeleri başta olmak üzere bazı hormonal tetkiklerin yapılmamasında yardımcı olabileceği ve buna ilişkin tedavi planlamasını yönlendirebileceği kanaatindeyiz; >, nır;; ;n*

Anahtar Kelimeler: Migren, Gebelik, Östrojen, T >

## SUMMARY

*In adult population, migraine headache is more common in women than in men. Migraine headache is related to the factors causing some hormonal changes seen during menarche, menstruation, pregnancy and menopause. Although there is a relation between migraine and female sex hormones particularly estrogen, the underlying mechanism is not well understood. Increases and decreases in the levels of estrogen affect prostaglandins which are responsible for the pathogenesis of migraine by causing some changes in biochemical mediators and thereby migraine headache developments.*

*We have investigated estrogen levels which are responsible for migraine headache during the first three months of the pregnancy in the 14 patients with migraine, 15 healthy women and 15 women with migraine and had no pregnancy have been studied as control groups. Mean values of serum estradiol levels and also total estriol levels of the patient group were higher than normal values of both control groups (Estradiol:  $x \pm Sx = 45.2 \pm 3.8$  pg/ml, estriol:  $x \pm Sx = 30.8 \pm 3.3$  ng/ml). The increases have been found to be important when compared with control group with no migraine ( $p < 0.01$ ). Estradiol levels were found significantly higher subjects who complained migraine and had no pregnancy migraine group than controls, but increase in estriol levels were not important. ( $p < 0.01$ ).*

*It was observed that the frequency of pain attacks have decreased in 50% of the patients when compared to the periods before pregnancy.*

*There is no certain laboratory method for the diagnosis of migraine, but hormonal changes have been suggested to be responsible for the pathogenesis of pain. So, we think that detection of some hormones, particularly serum estrogen levels are helpful in the diagnosis.*

Key Words: Migraine, Pregnancy, Serum Estrogen

Anatolian J Gynecol Obst 1993, 3:139-143

Geliş Tarihi: 14.5/1992 Kabul Tarihi: 3.10/1992  
Yazışma Adresi: Yrd.Doç.Dr.Yahya KARAMAN\*  
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi,  
Nöroloji Kliniği, KAYSERİ  
Hekimler Birliği Vakfı Trabzon Şubesi'nin düzenlediği  
7-8 Mayıs 1992 "Baş ağrısı Sempozyumunda tebliğ edilmiştir.

Anatolian J Gynecol Obst 1993, 3

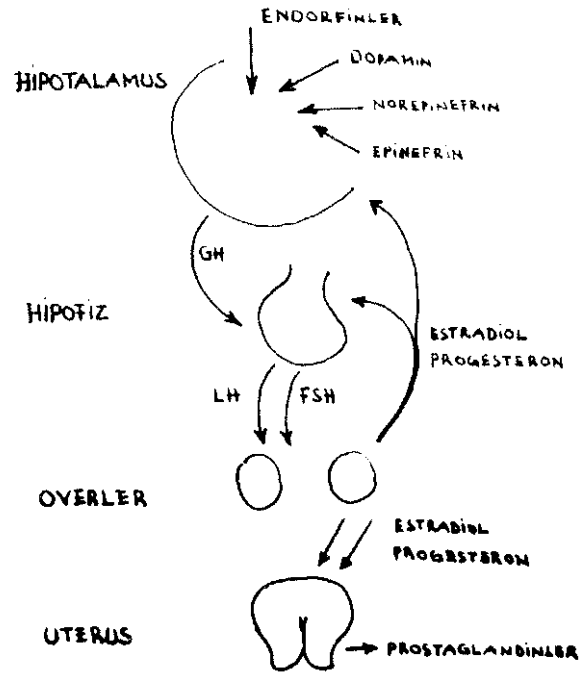
İÖ! İİErtşjsin popülasyonda migren tipidaki ilişkilerden daha fazla görülmektedir, CocuWard@icivay<t farki yoktur. Ktz çocuklarında -prenmisirm^ emmine sadece AURE semptomları hakifft olaöak şekilde^iö' mâtik şikâyetler ile seyredebilir- Bu dÓhéirfdéii^vakala-

rın büyük bir kısmında baş ağrısı şikayetleri çok hafif veya yoktur (1,2). Adolesan çağa yaklaşırken özellikle östrojen siklusunun etkisiyle kız çocuklarında artma eğilimi gösterir ve menarş ile pik yapar (3,4,5). En sık olarak da ikinci dekattadır, kadınlarda erkeklerden iki kat fazladır (6,7). Kadınlardaki migrenin %33'ünün me- raşla birlikte başladığı belirtilmektedir (8,9).

Kadın seks hormonlarından östrojen ve progesteron ile migren arasında bir ilişki vardır. Ancak bunun spesifik mekanizması tam olarak açık değildir. Östrojen seviyelerinde değişiklikler gösteren menarş, menstruasyon, gebelik, menapoz, oral kontraseptif kullanımı gibi dönemlerde ve hallerde migren baş ağrılarında da değişiklikler olduğu belirtilmektedir (5,8,10,11,12).

Migrenin gebelikteki insidansı tam olarak bilinmemektedir, bu konuyu tam olarak aydınlatmak uzun süreli prospektif bir çalışma yapılmamıştır. Migren ilk kez gebelikle birlikte başlayabilir (13). Gebeliğin özellikle ilk trimesterinde auralı migren vakaları sık olarak rapor edilmiştir (14,15). Araştırmalar büyük çoğunluğu daha önceden migreni olan hastaların gebelik süresi içerisinde genellikle düzeldiği, özellikle de menstrual migrenin gebelikten çok etkilendiği belirtilmektedir (4,5,16,17). Gebelik süresince östrojen seviyelerinin yüksek olması migren baş ağrılarının azalmasını veya kaybolmasını sağlayan faktör olarak belirtilmiştir (4,5,6,18,19). Gebeliğin ilk aylarında, özellikle ilk bir-iki ayında ani hormonal düzensizliğe itibak edemeden dolayı bazen migren baş ağrılarının arttığı rapor edilmiştir (20). İkinci ay civarında bariz bir şekilde östrojen ve progesteronun artması ağrı ataklarına etki ederek ağrıların azalmasına neden olur (4,13,21,22). Gebelikte östrojenin %50'sinden daha fazlası plasentadan maternal sirkülasyona girmektedir, gebelik süresi ilerledikçe özellikle östrojen seviyelerinde artmalar olur (23).

Östrojen serum seviyelerindeki değişimler pek çok biyoşimik faktörleri etkilemektedir, bunların da migren etiolojisinde rolü olduğu belirtilmektedir (4,9,13,21). Normal menstrual siklus hipotalamusun kontrolü ve aktivitesi altındadır. Hipotalamustan salgılanan gonadotropin salıcı hormon pitüiter glanddan glukoproteinlerin luteinizan hormonu salınımını temin eder ve follikül stimüle edici hormonun salınımını sağlar bu da overlerden östrojen ve progesteron salınımını temin eder (3,9,20,24). Hipotalamustan sekrete edilen hormonlar norepinefrin, serotonin ve diğer transmitterlerin kontrolü altındadır (Şekil 1). Bu siklus bir feed-back kontrolü şeklindedir. Östrojen seviyelerinde artma follikül stimüle edici hormonun azalmasını, stimülasyonun inhibisyonuyla da gonadotropin hormonun sekresyonunda artma sağlar (3,17,24). Prostaglandinler arakidonik asitin derivelidir ve adrenerjik transmisyonu inhibe ederler. Nosiseptör denen çevresel mediyatörleri sensitize ederek nörojenik inflamasyonunu gelişmesini sağlarlar (20,25,26). Prostaglandinler norepinefrinin nöronal salınımının bir cevabı olarak sentez edilirler. Feed-back mekanizmayla nore-



Şekil 1. Hipotalamik-Pitüiter-Ovarian Ak. şematik görünüm.

pinefrin salınımının inhibisyonu da prostoglandin sekresyonunu artırır. Bunun artmasıyla antidromik sensoriyal sinir lifleri stimülasyonu sonucu nöromediyatörlerden P maddesi salınır, bu da vazodilatasyona neden olur. Ağrıyı yapan asıl mekanizma da budur (3,27). Prostaglandinlerden PGF 2 ve PGE 2 progesteron ve özellikle östrojenin etkisi altındadır. Prostaglandinler de belirtildiği gibi migren ataklarını başlatan önemli faktörlerden, biyoşimik mediyatörlerden biridir. Östrojen seviyelerinde azalma hipotalamus ve uterus fonksiyonlarının ikisini de etkiler. Bu da prostoglandinlerin artmasına dolayısıyla migren nöbetlerinin başlamasına neden olan önemli bir faktördür, östrojen seviyelerinde artma da tersine migren ağrılarında azalmalara neden olur (2,3,8,13,14,21,28).

Biz bu çalışmada migren patogenezindeki bazı faktörlere etki eden serum östrojen seviyelerini migrenli hamilelerde inceleyerek migrenle gebelik arasındaki ilişkiyi araştırmaya çalıştık.

## MATERYEL VE METOD

Erciyes Üniversitesi Gevher Nesibe Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji ve Kadın Hastalıkları ile Doğum Kliniklerine son iki yıl içinde müracaat eden 14 migrenli hamile hasta araştırmaya alınmıştır.

Daha önceden migren tanısıyla takip ve tedavi edilmekte olan hastaların tekrar hikayeleri alınarak nörolojik muayeneleri yapılmış ve Uluslararası Baş ağrısı

Derneğin sınıflama ve tanı kriterlerine göre tekrar değerlendirilmiştir (29).

Hastalar gebeliklerinin 3 ve 4.'ncü aylarında serum östrojen seviyeleri (estradiol, total estriol) bakılarak aynı yaşlara tekabül eden 15 hamile olmayan migrenli kadın hasta grubuyla, bir ilaç kullanmayan, hormonal değişikliklere neden olacak herhangi bir hastalığı bulunmayan, hormonal değişiklik olabilecek dönemlerine rastlamayan zamanlarda serum östrojen tetkikleri incelenen 15 sağlam kadından oluşan ikinci bir kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Hasta grubun serum östrojen seviyeleri ortalaması kontrol grupların serum östrojen seviyeleri ortalamasıyla istatistiki olarak karşılaştırılıp değerlendirilmiştir. İstatistiki değerlendirme grupların ortalamaları ve standart sapmaları hesaplanarak farkın önem kontrolünde t testi uygulanmıştır.

Araştırmaya alınan 14 migrenli hastanın 5 tanesi hamilelikten sonraki ilk bir ay içinde başağrısı şikayetleri ve serum östrojen seviyeleri yönünden değerlendirilerek hamilelik dönemindeki bulguları ile karşılaştırılmıştır.

Serum estradiol "fluoroimmunoassay" yöntemiyle DELFIA kiti kullanılarak, serum estriol RIA yöntemiyle DPC TKI-31 kiti kullanılarak bakılmıştır.

## BULGULAR

Migrenli hamile hastaların yaşları 20-41 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 32, hamile olmayan migrenli kontrol grubun yaşları 22-40 arasında değişmekte ve yaş ortalaması 31, sağlam kontrol grubun yaşları ise 20-40 arasında değişmekte ve yaş ortalaması 30'dur.

Migrenli hamile hastaların serum estradiol ortalaması ( $x \pm Sx$ -45.2 $\pm$ 3.8 pg/ml) ve serum estriol seviyeleri ortalamasının ( $x \pm Sx$ -30.8 $\pm$ 3.3 pg/ml) sağlam kontrol grubu ile karşılaştırıldığında arttığı ve bu artmanın istatistiki olarak önemli olduğu ( $p < 0.01$ ) görülmüştür (Tablo 1). Migrenli hamile hastaların serum estradiol ve estriol

seviyeleri ortalamaları hamile olmayan migrenli kontrol grubuyla karşılaştırıldığında serum estradiol seviyelerindeki artmanın önemli olduğu görülmüştür ( $p < 0.01$ ), serum estriol seviyelerinde önemli olmayan değişiklikler ( $p > 0.01$ ) elde edilmiştir (Tablo 2).

Hastaların %50'sinde gebelik süresinden daha önceki dönemlere göre başağrısı şikayetlerinde belirgin azalmalar olduğu gözlenmiştir. Hamileliği boyunca ancak 7 hastamızı inceleyebildik. Bunlardan sadece 5 tanesinin postpartum ilk ay içinde şikayetlerini ve serum östrojen seviyelerini hamilelik dönemindeki bulgularıyla karşılaştırdık. Postpartum dönemde izlenen bu 5 hastanın hamilelik dönemindeki serum estradiol seviyeleri ortalaması ( $x \pm Sx$ -48.6 $\pm$ 6.3 pg/ml) postpartum dönemdeki serum estradiol seviyeleri ortalaması ( $x \pm Sx$ -30.2 $\pm$ 5.3 pg/ml) ile karşılaştırıldığında postpartum dönemde istatistiki olarak önemli düşme ( $p < 0.01$ ) eksik saptandı. Serum estriol seviyelerinde de postpartum dönemdeki ortalamalar ( $x \pm Sx$ -21.5 $\pm$ 1.6 ng/ml) hamilelik dönemindeki ortalamalara göre ( $x \pm Sx$ -36.7 $\pm$ 3.9 ng/ml) önemli düşme gösterdi ( $p < 0.01$ ). Postpartum dönemde beşinin de başağrısı şikayetlerinde artma vardı.

## TARTIŞMA

Östrojen seviyeleriyle migren ağrıları arasında bariz bir ilişki vardır. Kadınlarda menarş döneminde ağrıların başlaması veya artması, ovulasyon veya menstruasyonda yada hemen önce başlaması, oral kontraseptifler, östrojen hormonu ihtiva eden preparatların kullanılmasıyla ağrılarda değişiklikler, menapoz ve postpartum dönemde ağrılarda artma serum östrojen seviyelerindeki değişikliklere bağlanmıştır (3,5,12,14,17,18,23,30). En bariz ilişkiler östrojen seviyelerinde artma ile migren nöbetlerinin baskılandığı %70-80 vaka da remisyonlarla giden gebelik döneminde görülmektedir (13,14,16,18,31). Biz çalışmamızda östrojen seviyelerinde değişiklikler olabileceğini düşündüğümüz gebelik

Tablo 1. Migrenli hamile hastaların sağlam kontrol gruba göre serum estradiol ve estriol seviyeleri ortalamalarının istatistiki olarak karşılaştırılması

Serum Östrojenleri	Hasta Grubu		Kontrol Grubu		t	p
	n	$x \pm Sx$	n	$x \pm Sx$		
Estradiol (pg/ml)	14	45.2 $\pm$ 3.8	15	23.9 $\pm$ 1.6	5.51	<0.01
Estriol (ng/ml)	14	30.8 $\pm$ 3.8	15	19.3 $\pm$ 0.9	3.35	<0.01

Tablo 2. Migrenli hamile hastaların hamile olmayan migrenli kontrol grubuna göre serum estradiol ve estriol seviyeleri ortalamalarının istatistiki olarak karşılaştırılması

Serum Östrojenleri	Hasta Grubu		Kontrol Grubu		t	p
	n	$x \pm Sx$	n	$x \pm Sx$		
Estradiol (pg/ml)	14	45.2 $\pm$ 3.8	15	26.3 $\pm$ 2.7	3.10	<0.01
Estriol (ng/ml)	14	30.8 $\pm$ 3.8	15	31.3 $\pm$ 2.7	0.20	>0.01

dönemini esas alarak hormonlardan başağrısından en çok sorumlu tutulan östrojen seviyelerini inceledik. Hormonal değişikliklerin olduğu belirtilen menstruasyon, menapoz gibi dönemlerdeki değişiklikleri incelemedik. Postpartum dönemde de hastalarımızın az bir kısmında serum östrojen seviyelerini inceleyebildik. Ancak bu çalışmaya prospektif olarak devam etmek ve daha çok hasta popülasyonunda değerlendirmek istiyoruz.

Silberstein (3) hipotalamik nöronların reseptör sensitivitesindeki intrinsek östrojenin migren genezisinde etkili olduğunu ve kadınlarda büyük çoğunlukla östrojen seviyelerindeki artmanın başağrılarını azalttığı, bunun östrojen reseptörlerinin bir cevabı olduğunu belirtir. Östrojen seviyelerindeki artmanın da en çok gebelik dönemi sonlarında olduğunu ve gebelik ilk aylarında biraz daha az olduğunu ifade etmektedir. Biz çalışmamızda migrenli gebelerden serum örneklerini ilk trimesterde aldık ve inceledik. Daha önceden migreni olan bu hastalarımızın gebelik süresi içinde başağrısı şikayetleri %50 azalma gösterdi. Hastalarımızı başağrısı yönünden değerlendirirken menstrual migren olanları ayırmadık. Çünkü menstrual migren nöbetleri gebelik süresinde %80'lere varan oranlarda azalmaktadır (18,32,33). Non-menstrual migren vakalarında gebelik süresince %50 düzelme veya azalma, %15 kötüleşme yada nöbetlerin sıklığında artma yanında şiddetinde hafif azalma olduğu belirtilmiştir (13).

Migrenli gebeleri migren tiplerine göre inceleyen Wright ve arkadaşları (32) gebelik süresince daha çok fokal auralı migren vakalarında diğer tiplere göre biraz daha çabuk düzelme olduğunu belirtirken oranlar arasında bir fark bulamamıştır. Biz incelememizde hastalarımızı auralı migren olanlardan seçmeye çalıştık; sadece bir hastamızda aurasız migren vardı.

Gebelikte migren ataklarının azalması değişik oranlarda belirtilirken değişik oranlarda da ağrı ataklarında artmalar olduğu görülmüştür. Ratinahirana (31) gebelik süresinde başağrılarında %58 iyileşme, %42 oranında da değişiklikler olmadığını, Callaghan (14) %50 ağrılarının geçtiğini, %10'unda gebelikle arttığını, %2 oranında da migren ataklarının ilk kez gebelikte başladığını belirtmiştir. Somerville (17) %77 oranında düzelme, %23 değişiklik olmadığını, Bousser (13) %69 migrende düzelme kaydetmişlerdir. Bizim hastalarımızda gebelik süresi içinde ağrıları artan veya ilk kez ağrısı başlayan hasta yoktu.

Digne (34) ve Dennerstein (35) çalışmalarında migrenli olan ve olmayan kadınlarda seks hormonları arasında bir fark bulamamışlardır. Biz bu çalışmada migrenli olmayan ve hormon seviyelerini değiştirecek dönemlerin dışında östrojen seviyesine baktığımız kontrol grubunun dışında hamile olmayan migrenli bir kontrol grubu daha seçtik. Hastalarımızın serum östrojen seviyeleri sağlam kontrol grubuna göre önemli artmalar gösterirken, migrenli hamile olmayan kontrol grubuna göre sadece serum estradiol seviyelerinde

önemli artma tesbit ettik (Tablo II). Biz migrenli hastalarımızı seçerken ovulasyon, menstruasyon gibi dönemleri göz önünde bulundurmamak. Sadece sağlam kontrol grubunu seçerken bu kriterleri ekarte ettik. Migrenli hastalarda migrenli olmayanlara göre serum östrojen seviyelerinde bir değişiklik olmamakta ancak menstruasyon döneminde serum östrojen seviyeleri azalmaktadır.

Postpartum dönemde serum östrojen seviyelerinde azalma ile birlikte migren başağrılarının arttığı rapor edilmektedir (16,18,30). Biz postpartum dönemde östrojen seviyelerine baktığımız hastalarda gebelik dönemindeki seviyelere göre önemli ölçüde azaldığını gördük. Bu hastaların klinik olarak da başağrıları postpartum dönemde arttı.

Kadın seks hormonlarından özellikle östrojen seviyeleri ile migren tipi başağrıları arasında bir ilişki vardır. Bu da en bariz olarak gebelik döneminde izlenebilmektedir. Böyle bir çalışmayı tam olarak değerlendirebilmek için sadece gebelik dönemindeki hormonal değişiklikleri inceleyerek karar vermek yeterli değildir. Östrojen hormon seviyelerini değiştiren menstruasyon, menapoz dönemlerinde de migrenli hastaların izlenerek hormonal seviyeleriyle birlikte kliniğin değerlendirilmesi uygun olur. Bizim çalışmamız bu konuda bir ön çalışmadır, devam etmeyi düşünmekteyiz ve daha çok hasta popülasyonunda yapılmasının uygun olacağı kanaatindeyiz. Daha ileri çalışmalar hormon seviyelerindeki değişiklikler de değerlendirildiğinde kadın hastalarda migren tedavisinde de etkili olabileceğini ve tanıda yardımcı olabileceğini düşünmekteyiz.

## KAYNAKLAR

1. Adams RD, Victor M. Headache and other craniofacial pain. In: Principles of neurology. Singapore: Mc Graw-Hill, 1989; 135-153.
2. Friedman AP. Headache In: Baker AB, Joynt RJ, eds. Clinical neurology. Philadelphia: Harper Row Publishers, 1987; 2(13), 1-44.
3. Silberstein SD, Merriam GR. Estrogens, progestins, and headache. Neurology 1991; 41:786-793.
4. Welch KMA, Damiey D, Simkins RT. The role of estrogen in migraine. A Review. Cephalalgia 1984; 4:227-236.
5. Davies PTG, Eccles NK, Steiner TJ et al. Plasma estrogen, progesterone and sex-hormone binding globulin levels in the pathogenesis of migraine, Cephalalgia 1989; 9 (Suppl 10): 143-146.
6. Soyuer A. Başağrıları. Erciyes Tıp Dergisi. Ek.1,1992; 6:28-52.
7. Blau JN. Migraine pathogenesis. The neural hypothesis reexamined. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1984; 47: 437-442.
8. Linet MS, Stewart WF. The epidemiology of migraine headache. In: Blau JN, ed. Migraine. London: Chapman and Hall 1987: 464-670.

9. Nappi G, Martignoni E: Significance of hormonal changes in primary headache disorders. In: Elesen J, Edvensson L, eds. Basic mechanism of Headaches. New York: Elsevier 1988: 277-298.
10. Somerville BW. The role of progesterone in menstrual migraine. *Neurology* 1971; 21:853-859.
11. Dalton K. Migraine and oral contraceptives. *Headache* 1976; 15:247-251.
12. Edelson RN: Menstrual migraine and other hormonal aspects of migraine. *Headache* 1985; 25: 376-379.
14. Callaghan N. The migraine syndrome in pregnancy. *Neurology* 1978; 18:197-201.
15. Chancellor MD, Wroe S.J. Migraine occurring for the first time in pregnancy. *Headache* 1990; 30: 224-227.
16. Massey EW. Migraine during pregnancy. *Obstet and Gynecolog Survey* 1977; 32: 693-696.
17. Somerville BS. A study of migraine in pregnancy. *Neurology* 1972; 22:824-828.
18. Uknis A, Silbenstein SD. Review article. Migraine and pregnancy. *Headache* 1991; 31: 372-374.
19. Waters We, O'Connor P.J. Epidemiology of headache and migraine in women. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1971; 34:148-253.
20. Winter AL. Neurophysiology and migraine. In: Blau NJ, ed. *Migraine*. London: Chapman and Hill, 1987: 485-492.
21. Wainscott G, Volans GN. The outcome of pregnancy in women suffering from migraine. *Prostgrand Med J* 1978; 54: 98-102.
22. Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF. The placental hormones. In: *Williams obstetrics*. London: Prentice-Hall International Inc, 1989: 72-85.
23. Lundberg PO. Endocrine headaches. In: Rose FC, ed. *Handbook of clinical neurology*. New York: Elsevier 1986; 48:431-440.
24. Facchinetti F, Sances G, Volpe E et al. Hypothalamus pituitary ovarian axis in menstrual migraine. *Cephalalgia* 1983; 3:159-162.
25. Epstein MT, Hockaday JM. Migraine and reproductive hormones throughout the menstrual cycle. *Lancet* i: 543-548.
26. Ertekin C. Ağrılı sendromlar. Başağrıları ve nevrалjiler. *Nörolojide fizyopatoloji ve tedavi*. İzmir: Bilgehan Matbaası 1987: 151-258.
27. Ziegler DK. Migraine, sleep and other recurrent bodily rhythms. In: Blau JN, ed. *Migraine*. London: Chapman and Hill 1987: 512-519.
28. Somerville BW. Estrogen withmigraine. Attempted prophylaxis by continuous estradiol administration. *Neurology* 1975; 25:245-250.
29. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification of diagnostic criteria for headache disorders. *Cranial Neuralgia and facial pain. Cephalalgia* 1988; 8 (Supp 7): 13-60.
30. Stain GS. Headaches in the first postpartum week and their relationship to migraine. *Headache* 1981; 21:201-205.
31. Ratinahirana H, Dorbois Y, Bousser MG. Migraine and pregnancy. A prospective study In 703 women after delivery. *Neurology* 1990; 40 (Suppl) 1: 437-448.
32. Wright DS, Patel MK. Focal migraine and pregnancy. *Brit Med J* 1986; 203: 1557-1558.
33. Mogos AL, Zilkha KJ, Studd JW et al. Treatment of menstrual migraine by estradiol implants. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983; 46:1044-1046.
34. Digne K, Damasio H. Menstrual migraine. Differential diagnosis, evaluation and treatment. *Clin Obstet Gynecol* 1987; 30:417-430.
35. Dennerstein L, Morse C, Burrows G et al. Menstrual migraine. A Double blind trial of percutaneous estradiol. *Gynecol Endocrinol* 1988; 2:113-120.